

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/051241

International filing date: 17 March 2005 (17.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CH
Number: 00479/04
Filing date: 19 March 2004 (19.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 11 April 2005 (11.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



**SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA**

26 MÄR 2005

Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

I documenti allegati sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, 6. JAN. 2005

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren
Administration des brevets
Amministrazione dei brevetti

H. Jenni
Heinz Jenni



Hinterlegungsbescheinigung zum Patentgesuch Nr. 00479/04 (Art. 46 Abs. 5 PatV)

Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.

Titel:

Organische Verbindungen.

Patentbewerber:

Speedel Experimenta AG
Gewerbstrasse 14
4123 Allschwil

Vertreter:

Solvias AG
Patente, WKL-402.3.04
Klybeckstrasse 191
4002 Basel

Anmeldedatum: 19.03.2004

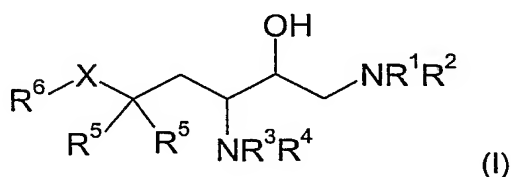
Voraussichtliche Klassen: A61K, C07D



Organische Verbindungen

Die Erfindung betrifft neue Aminoalkohole, Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen, diese enthaltende pharmazeutische Präparate und ihre Verwendung als Arzneimittelwirkstoffe, insbesondere als Reninhemmer.

Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

X Methylen oder Hydroxymethylen ist;

R¹ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet;

R² a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-

C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl bedeutet;

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl bedeutet;

R⁵, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder zusammen mit dem

Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₈-Cycloalkylidenrest darstellen;

(A) R⁶ ein Heterocyclrest oder ein polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest ist,

welcher durch ein bis vier Reste ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkoxy, C₃₋₈-Cycloalkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di- C₁-C₆-Alkylamino, Amino-C₁₋₆-alkyl, Amino-C₂₋₇-alkoxy, Polyhalogen-C₁₋₆-alkyl, Polyhalogen-C₂₋₇-alkoxy, Nitro, Amino, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carbamoyl, Carboxy und C₁-C₆-Alkylendioxy, gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di- C₁-C₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenyl-C₁-C₆-alkyl oder Phenyl-C₁-C₆-alkoxy, Pyridylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₇-Alkenyloxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, , Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy, Carbamoyloxy-C₂₋₇-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C₂₋₇-alkoxy, Benzoyloxy-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₃₋₈-Cycloalkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxycarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₂₋₆-alkoxy, Cyano-C₁₋₆-alkyl, Cyano-C₁₋₆-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₂₋₇-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋

₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkyl, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, Acyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Acyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, (N-C₁₋₆-alkyl)-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkyl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-carbamoyl, Di-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₆-Alkyl-amidinyl, Acetamidinyl-C₁₋₆-alkyl, O-Methyloximyl-C₁₋₆-alkyl, O,N-Dimethylhydroxylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkanoyl, Aryl-C₁₋₆-alkanoyl oder Heterocyclyl-C₁₋₆-Alkanoyl, sowie gegebenenfalls durch Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Dihydroxy-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl substituiertes Pyridyl, Pyridyloxy, Pyridylthio, Pyridylamino, Pyridyl-C₁₋₆-alkyl, Pyridyl-C₁₋₆-alkoxy, Pyrimidinyl, Pyrimidinyl-alkoxy, Pyrimidinylthio, Pyrimidinylamino, Pyrimidinyl-C₁₋₆-alkyl, Pyrimidinyl-C₁₋₆-alkoxy, Thienyl, Thienyl-C₁₋₆-alkyl, Thienyl-C₁₋₆-alkoxy, Furyl, Furyl-C₁₋₆-alkyl oder Furyl-C₁₋₆-alkoxy, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy oder N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl,

Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl und dem Rest -O-CH₂CH(OH)CH₂NR_x, wobei NR_x einen mono- oder di-C₁₋₆-Alkyl-amino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methylpiperazinorest darstellt, substituiert ist; oder

(B) R⁶ ein polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest, Phenyl substituiert mit C₁-C₆-Alkylendioxy, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Indolyl, Chinolinyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Benzthiazolyl, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Azetidiny, Morpholinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Isochinolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Benzimidazolyl, 2-Oxo-benzimidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazinyl, Dihydrobenzofuranyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxazinyl, 4-Oxo-dihydro-imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiazinyl, Tetrahydro-quinoxalinyl, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1λ⁶-benzo[1,4]thiazinyl, 1-Oxo-pyridyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 2-Oxo-dihydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 1H-Pyrrolizinyl, Phthalazinyl, 1-Oxo-3H-isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, Dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, Tetrahydropyranyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-piperidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-azepanyl, oder 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl ist;

und ihre Salze, vorzugsweise ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Aryl und Aryl in Aryl-C₀-C₄-alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy und Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy enthält allgemein 1-14, vorzugsweise 6-10 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Phenyl, Indenyl, z.B. 2-oder 4-Indenyl, oder Naphthyl, z.B. 1- oder 2-Naphthyl. Bevorzugt ist Aryl mit 6 -10 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenyl oder 1- oder 2-Naphthyl. Die genannten Reste können unsubstituiert oder beispielsweise durch C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl ein oder mehrfach, z.B. ein- oder zweifach, substituiert sein, wobei der Substituent in irgendeiner Stellung, z.B. in o-, m- oder p-Stellung des Phenylrestes oder in 3- oder 4-Stellung des 1- oder 2-Naphthylrestes stehen kann und auch mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten vorhanden sein können.

Aryl-C₀-C₄-alkyl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder Benzyl.

Beispiele für Substituenten an R⁶ in der Bedeutung von Heterocyclylresten und polycyclischen, ungesättigten Kohlenwasserstoffresten sind C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkoxy, C₃₋₈-Cycloalkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-Alkylamino, Amino-C₁₋₆-alkyl, Amino-C₂₋₇-alkoxy, Polyhalogen-C₁₋₆-alkyl, insbesondere Trifluormethyl, Polyhalogen-C₂₋₇-alkoxy, Nitro, Amino, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carbamoyl, Carboxy und C₁-C₆-Alkylendioxy, gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di-C₁-C₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxycarbonyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenyl-C₁-C₆-alkyl oder Phenyl-C₁-C₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonylphenyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkylphenyl, Benzyloxy, Pyridylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkenyloxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenethyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C₁₋₆-alkoxy, Cyclopropyl-C₁₋₆-alkyl, Cyclopropyl-C₁₋₆-alkoxy, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy, Carbamoyloxy-C₁₋₆-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C₁₋₆-alkoxy, Benzoyloxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₃₋₈-Cycloalkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxycarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxycarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-

alkoxy, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkoxy, Cyano-C₁₋₆-alkyl, Cyano-C₁₋₆-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₂₋₇-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkyl, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, Acyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Acyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, (N-C₁₋₆-alkyl)-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkyl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-carbamoyl, Di-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₆-Alkyl-amidinyl, Acetamidinyl-C₁₋₆-alkyl, O-Methyloximyl-C₁₋₆-alkyl, O,N-Dimethylhydroxylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkanoyl, Aryl-C₁₋₆-alkanoyl oder Heterocyclyl-C₁₋₆-Alkanoyl; sowie gegebenenfalls durch Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Dihydroxy-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl substituiertes Pyridyl, Pyridyloxy, Pyridylthio, Pyridylamino, Pyridyl-C₁₋₆-alkyl, Pyridyl-C₁₋₆-alkoxy, Pyrimidinyl, Pyrimidinylloxy, Pyrimidinylthio, Pyrimidinylamino, Pyrimidinyl-C₁₋₆-alkyl, Pyrimidinyl-C₁₋₆-alkoxy, Thienyl, Thienyl-C₁₋₆-alkyl, Thienyl-C₁₋₆-alkoxy, Furyl, Furyl-C₁₋₆-alkyl oder Furyl-C₁₋₆-alkoxy.

Der Ausdruck polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffreste bezeichnet Reste wie beispielsweise Naphthyl, Cyclohexenophenyl, Indanyl und Acenaphthyl.

Der Ausdruck Heterocyclyl bezeichnet mono- oder bicyclische, gesättigte und ungesättigte heterocyclische Reste mit 1 bis 4 Stickstoff- und/oder 1 oder 2 Schwefel- oder Sauerstoffatomen, die ein- oder mehrfach, insbesondere ein, zwei- oder dreifach, substituiert sein können. Weiterhin umfasst der Ausdruck Heterocyclyl obige Oxo-substituierte Reste. Beispiele für Heterocyclyl-Reste sind Phenyl substituiert mit C₁-C₆-Alkylendioxy, Pyridyl, Thienyl, Pyrazinyl, Triazolyl, Imidazolyl, Benzthiazolyl, Furyl, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Azetidyl, Pyrimidinyl, Morpholinyl, Chinazolinyl, Chinolyl, Chinoxalyl, Isochinolyl,

Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Benzimidazolyl, 2-Oxo-benzimidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Indolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazinyl, Dihydrobenzofuranyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxazinyl, 4-Oxo-dihydro-imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiazinyl, Tetrahydro-quinoxalanyl, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1 λ 6*-benzo[1,4]thiazinyl, 1-Oxo-pyridyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 2-Oxo-dihydro-benzo[e][1,4]diazepinyl, 1H-Pyrrolizinyl, Phthalazinyl, 1-Oxo-3H-isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazinyl, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, Dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxazinyl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl oder Benzofuranyl. Beispiele gesättigter Heterocyclyl-Reste sind Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholiny, 4,4-Dioxothiormorpholiny, 4-Oxothiormorpholiny, 2,6-Dimethylmorpholiny, Tetrahydropyranyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-piperidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-azepanyl oder 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl.

Im Falle von R⁶ können die Heterocyclylreste zusätzlich noch durch Heterocyclylalkyl, Heterocyclylalkoxy, Heterocyclylalkoxyalkyl oder Heterocyclyl wie beispielsweise Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy oder N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholiny, Thiomorpholiny, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholiny, 4,4-

Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl oder durch den Rest $-O-CH_2CH(OH)CH_2NR_x$ substituiert sein, wobei NR_x einen mono- oder di- C_{1-6} -Alkyl-amino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methylpiperazinorest darstellt.

Der Ausdruck Polyhydroxy-alkyl bezeichnet C_1 - C_7 -Alkylreste, die mit 2-6 Hydroxy-Gruppen substituiert sein können, wie z.B. Glyceryl, Arabityl, Sorbityl usw.

Heteroaryl und Heteroaryl in Heteroaryl- C_0 - C_4 -alkyl, Heteroaryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl, Heteroaryl- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy und Heteroaryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy mit 5 bis 7 Ringatomen im Heteroarylring, das ein Ringstickstoffatom enthält und ein weiteres Ringheteroatom, ausgewählt aus Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff, enthalten kann, bedeutet beispielsweise unsubstituiertes oder durch C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiertes Pyridinyl oder Imidazolyl.

Heteroaryl- C_0 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Pyridinyl, Methylenpyridinyl oder Imidazolyl.

Über ein Ringstickstoffatom gebundenes Heterocyclyl mit 4 bis 8 Ringatome weist insbesondere 5 bis 7 Ringatome auf und kann 1 oder 2 ankondensierte Phenyl- oder Cycloalkylreste aufweisen oder auch als Spiroverbindung vorliegen. Zu nennen sind beispielsweise Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, 9-Aza-bicyclo[3.3.1]non-9-yl, 1-Azepan-1-yl, 2,8-Diaza-spiro[4.5]dec-8-yl, Octahydro-isoindol-2-yl, 4-Aza-tricyclo[5.2.1.0*2,6*]dec-4-yl, 3-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-yl, 3,7-Diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl, 3-Aza-bicyclo[3.3.1]non-3-yl, 8-Aza-bicyclo[3.2.1]oct-8-yl, 3-Aza-bicyclo[3.2.2]non-3-yl und Tetrahydro-1H-1-benz[6,7-b]azepin-1-yl.

Die Bindung der Heterocyclylreste kann im Fall von Stickstoffheterocyclen sowohl über den Stickstoff als auch über einen Ringkohlenstoff erfolgen.

Halogen ist beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Fluor und Chlor.

Polyhalogen- C_1 - C_4 -alkyl ist beispielsweise Di-, Tri- oder Tetrahalogen- C_1 - C_4 -alkyl, wie Trifluormethyl.

3- bis 8-gliedriges Cycloalkoxy ist vorzugsweise 3-, 5- oder 6-gliedriges Cycloalkoxy wie Cyclopropyloxy Cyclopentyloxy Cyclohexyloxy.

3- bis 8-gliedriges Cycloalkyl ist vorzugsweise 3-, 5- oder 6-gliedriges Cycloalkyl, wie Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl.

Amino-C₂-C₄-alkoxy ist beispielsweise 2-Aminoethoxy ferner 3-Aminopropyloxy oder 4-Aminobutyloxy

Amino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl oder 4-Aminobutyl.

Carbamoyl-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Carbamoylmethyl, 2-Carbamoylethyl, 3-Carbamoylpropyl, 2-(3-Carbamoyl)propyl, 2-Carbamoylpropyl, 3-(1-Carbamoyl)propyl, 2-(2-Carbamoyl)propyl, 2-Carbamoyl-2-methylpropyl, 4-Carbamoylbutyl, 1-Carbamoylbutyl, 1-(1-Carbamoyl-2-methyl)butyl, 3-(4-Carbamoyl-2-methyl)butyl.

Carboxy-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Carboxymethoxy, 2-Carboxyethoxy, 2- oder 3-Carboxypropyloxy oder 4-Carboxybutyloxy, insbesondere Carboxymethoxy.

Carboxy-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, 2- oder 3-Carboxypropyl, 2-Carboxy-2-methyl-propyl, 2-Carboxy-2-ethyl-butyl oder 4-Carboxybutyl, insbesondere Carboxymethyl.

Cyano-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Cyanomethoxy, 2-Cyanoethoxy 2- oder 3-Cyanopropyloxy oder 4-Cyanobutyloxy insbesondere Cyanomethoxy

Cyano-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Cyanomethyl, 2-Cyanoethyl, 2- oder 3-Cyanopropyl, 2-Cyano-2-methyl-propyl, 2-Cyano-2-ethyl-butyl oder 4-Cyanobutyl, insbesondere Cyanomethyl.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino ist beispielsweise Dimethylamino, N-Methyl-N-ethylamino, Diethylamino, N-Methyl-N-propylamino oder N-Butyl-N-methyl-amino.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₂-C₄-alkoxy ist 2-Dimethylaminoethoxy, 3-Dimethylaminopropyloxy, 4-Dimethylaminobutyloxy, 2-Diethylaminoethoxy, 2-(N-Methyl-N-ethyl-amino)ethoxy oder 2-(N-Butyl-N-methyl-amino)ethoxy.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, 4-Dimethylaminobutyl, 2-Diethylaminoethyl, 2-(N-Methyl-N-ethyl-amino)ethyl oder 2-(N-Butyl-N-methyl-amino)ethyl.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Methyl- oder Dimethylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, wie N-Methyl-, N-Butyl- oder N,N-Dimethylcarbamoylmethoxy, 2-(N-Methylcarbamoyl)ethoxy, 2-(N-Butylcarbamoyl)ethoxy, 2-(N,N-Dimethylcarbamoyl)ethoxy, 3-(N-Methylcarbamoyl)propyloxy, 3-(N-Butylcarbamoyl)propyloxy, 3-(N,N-Dimethyl-carbamoyl)propyloxy oder 4-(N-

Methylcarbamoyl)butyloxy, 4-(N-Butylcarbamoyl)butyloxy oder 4-(N,N-Dimethylcarbamoyl)butyloxy, insbesondere N-Methyl-, N-Butyl- oder N,N-Dimethylcarbamoylmethoxy.

N,N-Di-C₁-C₄-alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise 2-Dimethylcarbamoylethyl, 3-Dimethylcarbamoylpropyl, 2-Dimethylcarbamoylpropyl, 2-(Dimethylcarbamoyl)-2-methylpropyl oder 2-(1-Dimethylcarbamoyl)-3-methyl-butyl.

Gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Pyridyl- oder N-Oxidopyridylmethoxy, 2-Pyridylethoxy 2- oder 3-Pyridylpropyloxy oder 4-Pyridylbutyloxy, insbesondere 3- oder 4-Pyridylmethoxy

Gegebenenfalls partiell hydriertes Pyridyl- oder N-Oxidopyridyl-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Pyridyl- oder N-Oxidopyridylmethyl, 2-Pyridylethyl, 2- oder 3-Pyridylpropyl oder 4-Pyridylbutyl, insbesondere 3- oder 4-Pyridylmethyl.

Halogen-C₂-C₈-(hydroxy)alkoxy ist beispielsweise Halogen-C₂-C₄-(hydroxy)alkoxy, wie 3-Halogen-, wie 3-Chlor-2-hydroxypropyloxy.

Hydroxy-C₂-C₈-alkoxy ist beispielsweise Hydroxy-C₂-C₄-alkoxy wie 2-Hydroxybutyloxy, 3-Hydroxypropyloxy oder 4-Hydroxybutyloxy.

Hydroxy-C₂-C₈-alkyl ist beispielsweise Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, wie 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl oder 4-Hydroxybutyl.

Morpholino-C₁-C₄-alkoxy kann N-oxidiert sein und ist beispielsweise 1-Morpholinoethoxy, 3-Morpholinopropyloxy oder 1-(Morpholino-2-methyl)propyloxy

Morpholino-C₁-C₄-alkyl kann N-oxidiert sein und ist beispielsweise Morpholinomethyl, 2-Morpholinoethyl, 3-Morpholinopropyl oder 1-oder 2-(4-Morpholino)butyl.

C₁-C₈-Alkanoyl ist insbesondere C₂-C₆-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl.

N-C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise N-C₁-C₄-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Acetaminoethyl.

C₁-C₈-Alkanoyl-C₂-C₄-alkoxy (Oxo-C₂-C₈-alkoxy) trägt die C₁-C₈-Alkanoylgruppe in höherer als der .alpha.-Stellung und ist beispielsweise 4-Acetylbutoxy.

C₁-C₈-Alkanoyloxy-C₁-C₄-alkyl trägt die C₁-C₈-Alkanoyloxygruppe in höherer als der .alpha.-Stellung und ist beispielsweise 4-Acetoxybutyl.

C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-(hydroxy)alkoxy ist beispielsweise 3-Methansulfonyl-2-hydroxypropyloxy.

C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Methansulfonylmethoxy oder 3-Methansulfonyl-2-hydroxy-propyloxy.

C₁-C₈-Alkansulfonylamino-C₂-C₄-alkoxy ist beispielsweise 2-Ethansulfonylaminoethoxy, 3-Ethansulfonylamino-propyloxy oder 3-(1,1-Dimethylethansulfonylamino)propyloxy

C₁-C₄-Alkansulfonylamino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Ethansulfonylamino-methyl, 2-Ethansulfonylamino-ethyl, 3-Ethansulfonylamino-propyl oder 3-(1,1-Dimethylethansulfonylamino)propyl.

C₁-C₈-Alkansulfonyl-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Ethansulfonyl-methyl, 2-Ethansulfonyl-ethyl, 3-Ethansulfonyl-propyl oder 3-(1,1-Dimethylethansulfonyl)propyl.

C₂-C₈-Alkenyloxy ist beispielsweise Allyloxy.

C₂-C₈-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Allyloxymethoxy.

C₂-C₈-Alkenyloxy-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Allyloxymethyl.

C₁-C₈-Alkoxy ist beispielsweise C₁-C₅-Alkoxy, wie Methoxy, Ethoxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, Sekundärbutyloxy, Tertiärbutyloxy oder Pentyloxy, kann aber auch eine Hexyloxy- oder Heptyloxygruppe sein.

C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl ist vorzugsweise C₂-C₅-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propyloxycarbonyl, Isopropyloxycarbonyl, Butyloxycarbonyl, Isobutyloxycarbonyl, Sekundärbutyloxycarbonyl oder Tertiärbutyloxycarbonyl.

C₁-C₈-Alkoxy-carbonylamino-C₂-C₈-alkoxy ist vorzugsweise C₂-C₅-Alkoxy-carbonylamino-C₂-C₈-alkoxy wie Methoxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy, Ethoxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy, Propyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy, Isopropyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy, Butyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy, Isobutyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy, Sekundärbutyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy oder Tertiärbutyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkoxy worin C₂-C₈-Alkoxy beispielsweise Ethoxy, Propyloxy, Butyloxy, Pentyloxy oder Hexyloxy bedeutet.

C₁-C₈-Alkoxy-carbonylamino-C₂-C₈-alkyl ist vorzugsweise C₂-C₅-Alkoxy-carbonylamino-C₂-C₈-alkyl, wie Methoxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl, Ethoxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl, Propyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl, Isopropyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl, Butyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl, Isobutyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl, Sekundärbutyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl oder Tertiärbutyloxycarbonylamino-C₂-C₈-alkyl, worin C₂-C₈-Alkyl beispielsweise Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl bedeutet.

C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylmethoxy, 2-Methoxycarbonyl- oder 2-Ethoxycarbonylethoxy, 2- oder 3-Methoxycarbonyl- oder 2- oder 3-Ethoxycarbonylpropyloxy oder 4-Methoxycarbonyl- oder 4-Ethoxycarbonylbutyloxy, insbesondere Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylmethoxy oder 3-Methoxycarbonyl- oder 3-Ethoxycarbonylpropyloxy.

C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyl- oder 2-Ethoxycarbonylethyl, 3-Methoxycarbonyl- oder 3-Ethoxycarbonylpropyl oder 4-Ethoxycarbonylbutyl.

C₁-C₄-Alkoxy-C₂-C₄-alkenyl ist beispielsweise 4-Methoxybut-2-enyl.

C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy ist beispielsweise 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxy, 3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyloxy oder 4-Methoxybutyloxy, insbesondere 3-Methoxypropyloxy oder 4-Methoxybutyloxy.

C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkoxy-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxymethyl, 2-(2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethoxy)ethyl, 3-(3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyloxy)propyl oder 4-(2-Methoxybutyloxy)butyl, insbesondere 2-(3-Methoxypropyloxy)ethyl oder 2-(4-Methoxybutyloxy)ethyl.

C₁-C₄-Alkoxy-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Ethoxymethyl, Propyloxymethyl, Butyloxymethyl, 2-Methoxy-, 2-Ethoxy- oder 2-Propyloxyethyl, 3-Methoxy- oder 3-Ethoxypropyl oder 4-Methoxybutyl, insbesondere 3-Methoxypropyl oder 4-Methoxybutyl.

C₁-C₈-Alkyl kann geradkettig oder verzweigt und/oder überbrückt sein und ist beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl, oder eine Pentyl-, Hexyl- oder Heptylgruppe.

C₁-C₄-Alkylamino-C₂-C₄-alkoxy ist beispielsweise 2-Methylamino-, 2-Ethylamino-, 2-Propylamino- oder 2-Butylaminoethoxy, 3-Ethylamino- oder 3-Propylaminopropyloxy oder 4-Methylaminobutoxy.

C₁-C₄-Alkylamino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Propylaminomethyl, 2-Methylamino-, 2-Ethylamino-, 2-Propylamino- oder 2-Butylaminoethyl, 3-Ethylamino- oder 3-Propylaminopropyl oder 4-Methylaminobutyl.

N-C₁-C₈-Alkylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Methyl- oder Dimethylcarbamoyl-C₁-C₄-alkoxy, z.B. Methylcarbamoylmethoxy, 2-Methylcarbamoylethoxy oder 3-Methylcarbamoylpropyloxy.

C₁-C₄-Alkylendioxy ist beispielsweise Methylendioxy oder Ethylendioxy, kann aber auch 1,3- oder 1,2-Propylendioxy sein.

C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-(hydroxy)alkoxy ist beispielsweise 2-Hydroxy-3-methylthiopropyloxy.

C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Methylthio-C₁-C₄-alkoxy, z.B. Methylthiomethoxy, 2-Methylthioethoxy oder 3-Methylthiopropyloxy.

C₁-C₄-Alkylthio-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Methylthio-C₁-C₄-alkyl, z.B. Methylthiomethyl, 2-Methylthioethyl oder 3-Methylthiopropyl.

N'-C₂-C₈-Alkanoylpiperazino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise 4-Acetylpiperazinomethyl.

N'-C₁-C₄-Alkylpiperazino-C₁-C₄-alkyl ist 4-Methylpiperazinomethyl.

Piperazino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Piperazinomethyl, 2-Piperazinoethyl oder 3-Piperazinopropyl.

Piperidino-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Piperidinomethoxy, 2-Piperidinoethoxy oder 3-Piperidinopropoxy

Piperidino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Piperidinomethyl, 2-Piperidinoethyl oder 3-Piperidinopropyl.

Pyrrolidino-C₂-C₄-alkoxy ist beispielsweise 2-Pyrrolidinoethoxy oder 3-Pyrrolidinopropoxy.

Pyrrolidino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Pyrrolidino-C₁-C₄-alkyl, wie Pyrrolidinomethyl, 2-Pyrrolidinoethyl oder 3-Pyrrolidinopropyl.

S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise S,S-Dioxothiomorpholinomethyl oder 2-(S,S-Dioxo)thiomorpholinoethyl.

S-Oxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise S-Oxothiomorpholinomethyl oder 2-(S-Oxo)thiomorpholinoethyl.

Thiazolyl-C₁-C₄-alkoxy ist beispielsweise Thiazolylmethoxy, 2-Thiazolyloethoxy oder 3-Thiazolylpropoxy.

Thiomorpholino-C₁-C₄-alkyl oder S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl ist beispielsweise Thiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, wie -methyl oder -ethyl, oder S,S-Dioxothiomorpholino-C₁-C₄-alkyl, wie -methyl oder -ethyl.

Abhängig vom Vorhandensein asymmetrischer Kohlenstoffatome können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von Isomerengemischen, speziell als Racemate, oder in Form reiner Isomere, speziell von optischen Antipoden vorliegen.

Salze von Verbindungen mit salzbildenden Gruppen sind insbesondere Säureadditionssalze, Salze mit Basen oder bei Vorliegen mehrerer salzbildender Gruppen gegebenenfalls auch Mischsalze oder innere Salze.

Salze sind in erster Linie die pharmazeutisch verwendbaren oder nicht-toxischen Salze von Verbindungen der Formel (I).

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel (I) mit einer sauren Gruppe, z.B. einer Carboxy- oder Sulfogruppe, gebildet und sind beispielsweise deren Salze mit geeigneten Basen, wie nichttoxische, von Metallen der Gruppe Ia, Ib, IIa und IIb des

Periodensystems der Elemente abgeleitete Metallsalze, z.B. Alkalimetall-, insbesondere Lithium-, Natrium- oder Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, beispielsweise Magnesium- oder Calciumsalze, ferner Zinksalze oder Ammoniumsalze, auch solche Salze, welche mit organischen Aminen, wie gegebenenfalls durch Hydroxy substituierten Mono-, Di- oder Trialkylaminen, insbesondere Mono-, Di- oder Triniederalkylaminen, oder mit quaternären Ammoniumbasen gebildet werden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Diethyl- oder Triethylamin, Mono-, Bis- oder Tris-(2-hydroxyniederalkyl)-aminen, wie Ethanol-, Diethanol- oder Triethanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-methylamin oder 2-Hydroxytertiär-butylamin, N,N-Diniederalkyl-N-(hydroxyniederalkyl)-amin, wie N,N-Di-N-Dimethyl-N-(2-hydroxyethyl)-amin, oder N-Methyl-D-glucamin, oder quaternären Ammoniumhydroxiden, wie Tetrabutylammoniumhydroxid. Die Verbindungen der Formel (I) mit einer basischen Gruppe, z.B. einer Aminogruppe, können Säureadditionssalze bilden, z.B. mit geeigneten anorganischen Säuren, z.B.

Halogenwasserstoffsäure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure unter Ersatz eines oder beider Protonen, Phosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, z.B. Orthophosphorsäure oder Metaphosphorsäure, oder Pyrophosphorsäure unter Ersatz eines oder mehrerer Protonen, oder mit organischen Carbon-, Sulfon-, Sulfo- oder Phosphonsäuren oder N-substituierter Sulfaminsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Glucuronsäure, Glucarsäure, Glucuronsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Mandelsäure, Salicylsäure, 4-Aminosalicylsäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, Embonsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, ferner Aminosäuren, wie z.B. den weiter vorn genannten α -Aminosäuren, sowie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, 2- oder 3-Phosphoglycerat, Glucose-6-Phosphat, N-Cyclohexylsulfaminsäure (unter Bildung der Cyclamate) oder mit anderen sauren organischen Verbindungen, wie Ascorbinsäure. Verbindungen der Formel (I) mit sauren und basischen Gruppen können auch innere Salze bilden.

Zur Isolierung und Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen hemmende Wirkung des natürlichen Enzyms Renin auf. Letzteres gelangt aus den Nieren in das Blut und bewirkt dort die Spaltung von Angiotensinogen unter Bildung des Dekapeptids

Angiotensin I, das dann in der Lunge, den Nieren und anderen Organen zum Octapeptid Angiotensin II gespalten wird. Angiotensin II erhöht den Blutdruck sowohl direkt durch arterielle Konstriktion, als auch indirekt durch die Freisetzung des Natriumionen zurückhaltenden Hormons Aldosteron aus den Nebennieren, womit ein Anstieg des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens verbunden ist. Dieser Anstieg ist auf die Wirkung von Angiotensin II selber oder des daraus als Spaltprodukt gebildeten Heptapeptids Angiotensin III zurückzuführen. Hemmer der enzymatischen Aktivität von Renin bewirken eine Verringerung der Bildung von Angiotensin I und als Folge davon die Bildung einer geringeren Menge von Angiotensin II. Die verminderte Konzentration dieses aktiven Peptid-Hormons ist die unmittelbare Ursache für die blutdrucksenkende Wirkung von Renin-Hemmern.

Die Wirkung von Reninhemmern wird unter anderem experimentell mittels in vitro-Tests nachgewiesen, wobei die Verminderung der Bildung von Angiotensin I in verschiedenen Systemen (Humanplasma, gereinigtes humanes Renin zusammen mit synthetischem oder natürlichem Reninsubstrat) gemessen wird. Unter anderem wird der folgende in vitro-Test gemäss Nussberger et. al (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, p. 39-44 verwendet. Mit diesem Test wird die Bildung von Angiotensin I in Humanplasma gemessen. Die Menge an gebildetem Angiotensin I wird in einem anschliessenden Radioimmuno-Assay bestimmt. Welche Wirkung Inhibitoren auf die Bildung von Angiotensin I haben, wird in diesem System durch den Zusatz verschiedener Konzentrationen dieser Substanzen getestet. Als IC_{50} wird diejenige Konzentration des jeweiligen Hemmstoffes bezeichnet, die die Bildung von Angiotensin I um 50% reduziert. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen in den in vitro-Systemen Hemmwirkungen bei minimalen Konzentrationen von etwa 10^{-6} bis etwa 10^{-10} Mol/l.

An salzverarmten Tieren bewirken Reninhemmer einen Blutdruckabfall. Das menschliche Renin unterscheidet sich von Renin anderer Spezies. Zur Prüfung von Hemmstoffen des humanen Renins werden Primaten (Marmosets, *Callithrix jacchus*) verwendet, weil humanes Renin und Primaten-Renin im enzymatisch aktiven Bereich weitgehend homolog sind. Unter anderem wird der folgende in vivo-Test eingesetzt: Die Testverbindungen werden an normotensiven Marmosets beider Geschlechter mit einem Körpergewicht von etwa 350 g, die bei Bewußtsein, freibeweglich und in ihren Normalkäfigen sind, geprüft. Blutdruck und Herzfrequenz werden mit einem Katheter in der Aorta descendens gemessen und radiometrisch erfaßt. Die endogene Freisetzung von Renin wird durch die Kombination einer 1-wöchigen salzarmen Diät mit einer einmaligen intra-muskulären Injektion von Furosemid

(5-(Aminosulfonyl)-4-chloro-2-[(2-furanylmethyl)amino]benzoesäure) (5 mg/kg) angeregt. 16 Stunden nach der Injektion von Furosemid werden die Testsubstanzen entweder direkt in die Oberschenkelarterie mittels einer Injektionskanüle oder als Suspension oder Lösung über eine Schlund-sonde in den Magen verabreicht und ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz ausgewertet. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in dem beschriebenen in vivo-Test bei Dosen von etwa 0.003 bis etwa 0.3 mg/kg i.v. und bei Dosen von etwa 0.3 bis etwa 30 mg/kg p.o. blutdrucksenkend wirksam.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindungen können zur Behandlung von Bluthochdruck (Hypertension), Herzinsuffizienz (Congestive Heart Failure), Herzerweiterung (Cardiac Hypertrophy), Herzfibrose (Cardiac Fibrosis), infarktbedingter Herzmuskelschwäche (Cardiomyopathy postinfarction), Komplikationen infolge Diabetes, wie Nephropathie, Vaskulopathie und Neuropathie, Erkrankungen der Herzkranzgefäße, Restenosis nach Angioplastie, erhöhten Augeninnendruck, Glaukom, abnormalem Gefäßwachstum, Hyperaldosteronismus, Angstzuständen und kognitiven Störungen Verwendung finden.

Die im folgenden genannten Verbindungsgruppen sind nicht als geschlossen zu betrachten, sondern es können in sinnvoller Weise, z.B. zur Ersetzung allgemeiner durch speziellere Definitionen, Teile dieser Verbindungsgruppen untereinander oder durch die oben gegebenen Definitionen ausgetauscht oder weggelassen werden.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin, wenn X Methylen ist,

R¹ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; und

R² a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein

kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine –SO- oder –SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonylamino, C₁-C₈-Alkyl-carbonylamino, C₁-C₈-Alkyl-amino, N,N-Di-C₁-C₈-alkyl-amino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

oder

R¹ Wasserstoff bedeutet; und

R² a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine –SO- oder –SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine –SO- oder –SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-carbonylamino, C₁-C₈-Alkyl-carbonylamino, C₁-C₈-Alkyl-amino, N,N-Di-C₁-C₈-alkyl-amino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin, wenn X Methylen ist, R² gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine –SO- oder –SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxy-carbonyl,

Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können.

Die Erfindung betrifft weiterhin bevorzugt Verbindungen der Formel (I), worin

X Methylen ist;

R¹ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet;

R² a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, Oxo, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino oder Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R³ Wasserstoff bedeutet;

R⁴ Wasserstoff bedeutet;

R⁵, unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl darstellen; und

R⁶ wie in den oben angegebenen Gruppen (B) und (C) definiert ist

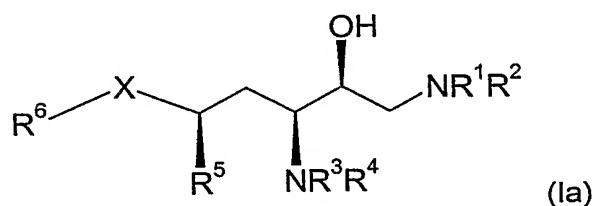
und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

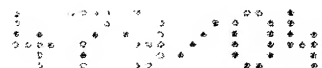
Speziell bevorzugte Reste R⁶ sind Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Indolyl, Chinoliny, Benzimidazolyl, Di-C₁₋₆-alkoxy-pyrimidinyl, 2- und 5-Benzo[b]thienyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxaliny, 6- und 7-Chinazolinyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl oder Benzofuranyl sowie durch ein bis vier Reste ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Carbamoyl, Carboxy, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, Di-C₁₋₆-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy-C₁₋₆-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenethyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C₁₋₆-alkoxy, Cyclopropyl-C₁₋₆-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C₁₋₆-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, Benzyloxy-C₁₋₆-alkoxy, Picolyloxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkoxy, Cyano-C₁₋₆-alkyl, Cyano-C₁₋₆-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₂₋₇-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkyl, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, Acyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Acyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, (N-C₁₋₆-alkyl)-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C₁₋₆-

- 20 -

Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkyl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-carbamoyl, Di-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxethiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl und 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl substituiertes 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, Oxo-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalinyll, 6- und 7-Chinazolinyll, Indolyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-2,3-Dihydrobenzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, 2,3-Dihydrobenzothiazinyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyridinyl oder Naphthyl oder Cyclohexenophenyl ist.

Besonders bevorzugt sind jeweils diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin mindestens ein, beispielsweise ein, zwei, oder vorzugsweise alle drei asymmetrischen C-Atome der Hauptkette die in der Formel (Ia)





- 21 -

gezeigte Stereotaxie (jeweils „S“) aufweisen, wobei ein Substituent R⁵ Wasserstoff bedeutet und die übrigen Substituenten jeweils die vorstehend angegebenen Bedeutungen einschliesslich der angegebenen Bevorzugungen haben, und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch in optisch reiner Form dargestellt werden. Die Trennung in Antipoden kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen entweder vorzugsweise auf einer synthetisch frühen Stufe durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Mandelsäure und Trennung der diastereomeren Salze durch fraktionierte Kristallisation oder vorzugsweise auf einer eher späten Stufe durch Derivatisierung mit einem chiralen Hilfsbaustein, wie zum Beispiel (+)- oder (-)-Camphansäurechlorid, und Trennung der diastereomeren Produkte durch Chromatographie und/oder Kristallisation und anschließende Spaltung der Bindung zum chiralen Hilfsstoff. Die reinen diastereomeren Salze und Derivate können zur Bestimmung des absoluten Konfiguration des enthaltenen Piperidines mit gängigen spektroskopischen Methoden analysiert werden, wobei die X-Ray Spektroskopie an Einkristallen eine besonders geeignete Methode darstellt.

Die Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können enteral, wie oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, nasal, z.B. in Form von Nasensprays, rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder transdermal, z.B. in Form von Salben oder Pflastern, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, wie intramuskulär oder intravenös, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln können die Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verarbeitet werden. Als solche Excipientien kann man z.B. für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln, Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser.

Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose etc.

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Öle, Gallensäuren, Lecithin etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B. natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, viskositätserhöhende Stoffe, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze bei der Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen.

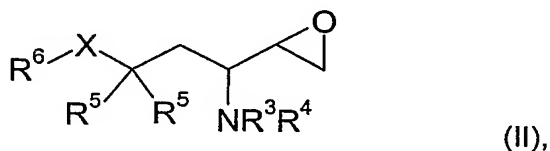
Die Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können auch in Kombination mit einem oder mehreren cardiovasculär wirksamen Mitteln, z.B. α - und β -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan etc.; Calcium-Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.; Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserin; Thromboxan-Synthetasehemmern; Neutrale Endopeptidase-Hemmern (NEP-Hemmern); Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet sind, verabreicht werden. Solche Kombinationen können getrennt oder in Präparaten, die mehrere Komponenten enthalten, angewandt werden.

Weitere in Kombination mit den Verbindungen der Formeln (I) verwendbare Stoffe sind die Verbindungen der Klassen (i) bis (ix) auf Seite 1 der WO 02/40007 (sowie die dort im weiteren ausgeführten Bevorzugungen und Beispiele) und die auf den Seiten 20 und 21 der WO 03/027091 genannten Stoffe.

Die Dosierung kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 3 mg bis etwa 3 g, vorzugsweise etwa 10 mg bis etwa 1 g, z.B. ungefähr 300 mg pro erwachsene Person (70 kg), verteilt auf vorzugsweise 1-3 Einzeldosen, die z.B. gleich gross sein können, angemessen sein, wobei aber die angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte, üblicherweise erhalten Kinder reduzierte Dosis ihrem Alter und Körpergewicht entsprechend geringere Dosis.

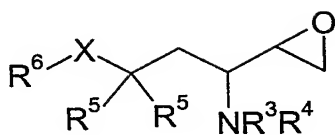
Die Verbindungen der Formel (I) bzw. Formel (Ia) können in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren hergestellt werden. Die Ausgangsmaterialien zur Durchführung der Herstellungsverfahren werden beispielsweise in EP 0678503 und in Helvetica Chemica Acta 86 (2003), 2848-2870 bzw. dort zitierter Literatur beschrieben. Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und Salze von solchen Verbindungen mit mindestens einer salzbildenden Gruppe werden nach an sich bekannten Verfahren erhalten, z.B. indem man

a) eine Verbindung der Formel II



worin X, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel R¹R²NH (III), worin R¹ und R² die oben genannten Bedeutungen haben, kondensiert, wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

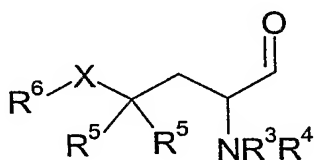
b) eine Verbindung der Formel II



(II),

worin X, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit einem Azid kondensiert, die Azidogruppe zu Amino reduziert und dann die Aminogruppe mono- oder dialkyliert und/oder mono- oder diacyliert wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

c) eine Verbindung der Formel IV

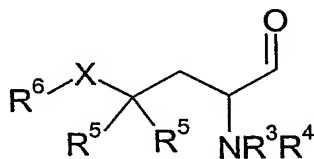


(IV),

worin X, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit Cyanid oder Nitromethan kondensiert, die Nitrilgruppe bzw. Nitrogruppe zu Amino reduziert und dann die Aminogruppe mono- oder dialkyliert und/oder mono- oder diacyliert wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

Man kann Verbindungen der Formel II in analoger Weise zu aus der Literatur bekannten Herstellungsverfahren herstellen, z.B. in dem man

a) eine Verbindung der Formel IV

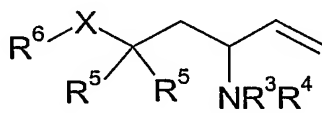


(IV),

- 25 -

worin X, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon mit Methylid kondensiert (siehe beispielsweise in Tet. Lett. 30(40), 5425-5428, 1989), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

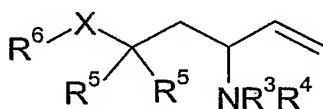
b) eine Verbindung der Formel V



(V)

worin X, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon epoxidiert (siehe beispielsweise in J. Med. Chem. 35(10), 1685-1701, 1992 und J. Org. Chem. 59(3), 653-657, 1994), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

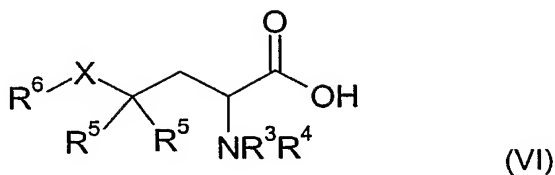
c) eine Verbindung der Formel V



(V)

worin X, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon dihydroxyliert, den Primäralkohol tosyliert und anschliessend mit einer Base wie Kaliumhydroxid versetzt (siehe beispielsweise in WO 03050073), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet oder

d) aus einer Verbindung der Formel VI

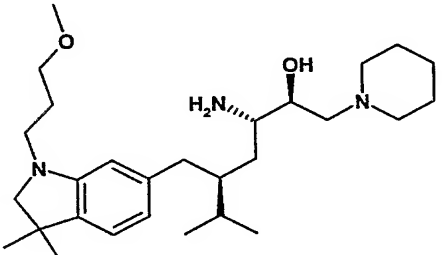
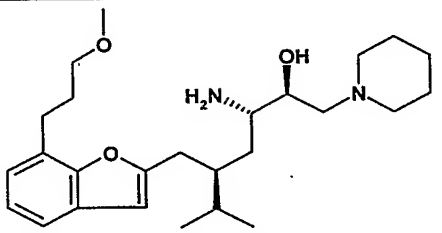
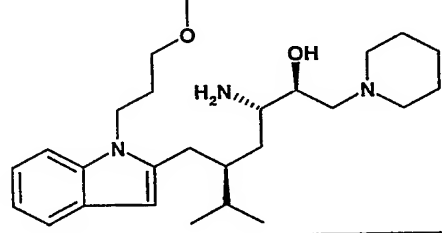
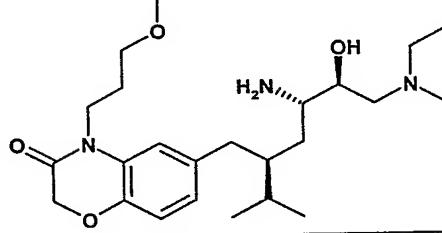
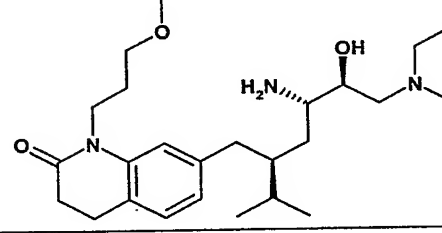
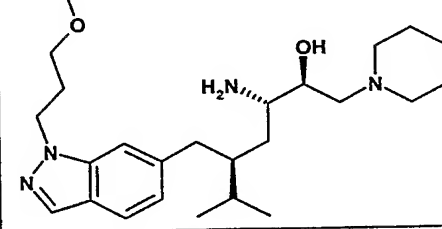


worin X, R³, R⁴, R⁵ und R⁶ die oben genannten Bedeutungen haben, oder ein Salz davon einen aktivierten Ester herstellt und mit Diazomethan versetzt, das Diazoketon mit 48%iger HBr versetzt, und dann das Bromketon reduziert und anschliessend mit einer Base wie Kaliumhydroxid versetzt (siehe beispielsweise in WO 03050073), wobei in den Reaktionskomponenten vorhandene freie funktionelle Gruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Gruppen in geschützter Form vorliegen, und vorhandene Schutzgruppen abspaltet.

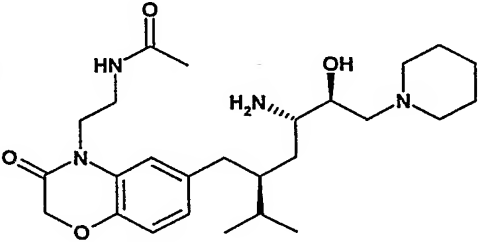
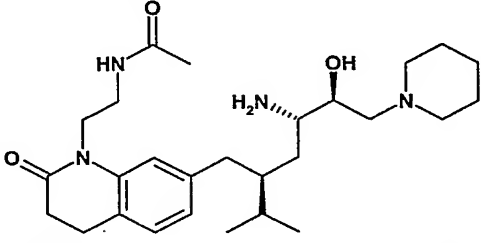
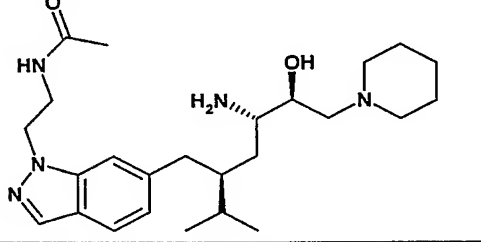
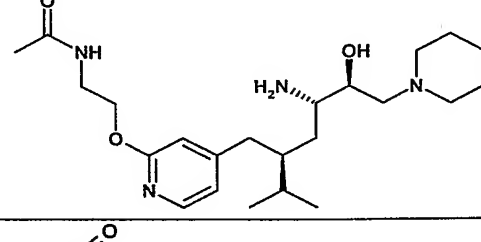
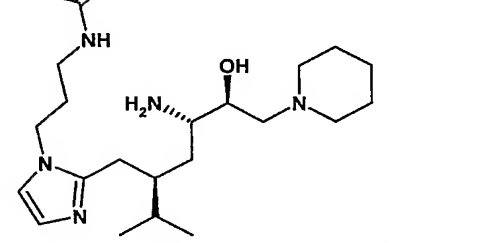
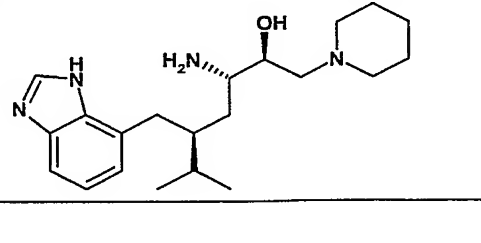
Einzelheiten zu den spezifischen Herstellungsverfahren können den Beispielen entnommen werden.

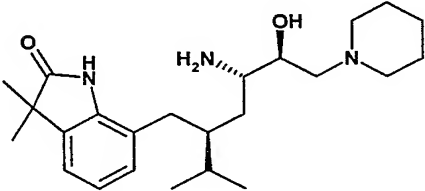
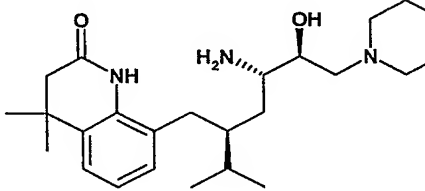
Die folgenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden, Drucke in mbar angegeben. Falls nicht anders erwähnt finden die Reaktionen bei Raumtemperatur statt. Die Abkürzung „R_f = xx (A)“ bedeutet beispielsweise, dass der R_f-Wert xx im Lösungsmittelsystem A ermittelt wird. Das Mengenverhältnis von Lösungsmitteln zueinander ist stets in Volumenanteilen angegeben. Chemische Namen für End- und Zwischenprodukte wurden mit Hilfe des Programmes AutoNom 2000 (Automatic Nomenclature) erzeugt.

Nr.	Struktur	Aspekt	R _f (System)	R _t (Methode)
1				

2g				
2h				
2i				
2j				
2k				
2l				

2m				
2n				
3				
4a				
4b				
5				

6g				
6h				
6i				
6j				
6k				
7				

8a				
8b				

Dünnschichtchromatographie Fließmittelsysteme :

- A Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:1
 B Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:20:0.5
 C Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:10:1
 D Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 90:10:1
 E Dichlormethan-Methanol-Wasser-Essigsäure konz. = 750:270:50:5
 F Dichlormethan-Methanol = 1:4
 G Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 200:5:1
 H Dichlormethan-Methanol = 9:1
 I Dichlormethan-Methanol-Ammoniak konz. 25% = 40:10:1

HPLC-Gradienten auf Hypersil BDS C-18 (5 µm); Säule: 4 x 125 mm

- I 90% Wasser/10% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 5 Minuten + 2.5 Minuten (1.5 ml/min)
 II 95% Wasser/5% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure zu 0% Wasser/100% Acetonitril/0.1% Trifluoressigsäure in 40 Minuten (0.8 ml/min)

Es werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

- R_f Verhältnis von Laufstrecke einer Substanz zu Entfernung der Laufmittelfront vom Startpunkt bei Dünnschichtchromatographie
 R_t Retentionszeit einer Substanz bei HPLC (in Minuten)
 Smp. Schmelzpunkt (Temperatur)

Generelle Methode A: (N-BOC-Entschützung)

Eine Lösung von 0.2 mmol „N-BOC-Derivat“ in 2 ml 4N HCl/Dioxan wird während 2-6 Stunden bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dioxan versetzt, in flüssigem Stickstoff eingefroren und über Nacht am Hochvakuum lyophilisiert. Aus dem Rückstand wird die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode B: (N-Cbz-Entschützung)

Die Lösung von 1 mmol „N-Cbz-Derivat“ in 15 ml Tetrahydrofuran wird in Gegenwart von 100 - 200 mg Pd/C 10 % während 2 – 20 Stunden bei 15 – 20° C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode C: (9-BBN Reduktion)

Die Lösung von 1 mmol „Laktam“ in 3 ml Tetrahydrofuran wird mit 9-BBN (0.5M in Tetrahydrofuran) (3.2 – 6.4 equiv.) versetzt und während 1 – 2 Stunden am Rückfluss gerührt (Umsatzkontrolle mit HPLC). Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit Ethanolamin (3.2 – 6.4 equiv) versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester – Heptan 1:1 (30 ml) bei 0°C über Nacht verrührt, klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode D: (O-Alkylierung)

Die Lösung von 1 mmol „Alkohol“, 1.0 – 2.0 mmol „Benzylhalid“ in 2.0 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Rühren bei – 10°C mit 1.1 mmol Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 1 Stunde bei – 10° C und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf 1M wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (50 ml) gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2 x 50 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (1 x 50 ml) und Sole (1x 60 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode E: (Chlorierung)

Die Lösung von 40 mmol „Benzylalkohol“ in 6.40 ml Pyridin und 100 ml Dichlormethan wird langsam bei 0 – 5°C zur vorgekühlten Lösung von 7.65 ml Thionylchlorid in 20 ml Dichlormethan getropft. Das Reaktionsgemisch wird je 1 Stunde bei 0°C und danach bei Raumtemperatur gerührt und anschliessen auf 200 ml Eis-Wasser gegossen. Das Gemisch

wird mit Dichlormethan (2 x 200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden nacheinander mit 1M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2 x 200 ml) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode F: (Phenol-Alkylierung I)

Die Mischung von 20 mmol „Phenol“ in 60 ml N,N-Dimethylformamid wird mit 4.15 g Kaliumcarbonat und 30 mmol „Halid“ oder „Tosylat“ während 24 Stunden bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird sodann eingedampft. Der Rückstand wird mit 1M wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (40 ml) versetzt und mit Essigester (2 x 60 ml) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole (1 x 60 ml) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode G: (Phenol-Alkylierung II)

Eine Suspension von 1 mmol „Tosylat“, 2 mmol „Phenol“, 2 mmol Kaliumcarbonat und 20 ml Acetonitril wird während 24 h bei 90°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird sodann eingedampft. Der Rückstand wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Essigester (2x) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode H: (Tosylierung)

Eine Lösung von 12 mmol p-Toluolsulfonsäurechlorid in 15 ml Dichlormethan wird zur Lösung von 10 mmol „Alkohol“, 15 mmol Triethylamin, 1 mmol 4-Dimethylaminopyridin in 90 ml Dichlormethan bei 0°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 2-18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und anschliessend mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung erhalten.

Generelle Methode I: (Phenol-Alkylierung III)

Eine Suspension von 1 mmol „Phenol“, 1.0 – 1.5 mmol „Tosylat“ oder „Bromid“, 1.5 mmol Caesiumcarbonat und 2 ml Acetonitril wird während 2 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch abgekühlt auf Wasser gegossen und mit Essigester (2x) extrahiert. Die



organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 1:

3(S)-Amino-5(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.20 g {1(S)-(1(S)-Hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) {1(S)-(1(S)-Hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.23 g {3(S)-[8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester in 4 ml Isopropanol und 0.99 ml Piperidin wird bei 70°C gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

b) {3(S)-[8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

3.87 g Trimethylsulfoxonium iodid und 1.98 g Kalium-tert.-butoxid werden über Nacht am Hochvakuum verrührt, mit 24 ml Tetrahydrofuran versetzt und anschliessend auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 3.03 g {1(S)-Formyl-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester in 24 ml Dimethylsulfoxid wird zuge tropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle) wird das Reaktionsgemisch zwischen Wasser und tert.-Butyl methylether verteilt und die wässrige Phase nochmals mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (3X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem

Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

c) {1(S)-Formyl-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

1.04 ml Triethylamin und dann eine Lösung von 1.31 g Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex werden zur Lösung von 0.86 g {1(S)-Hydroxymethyl-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester in 8 ml Dichlormethan bei 0°C zugegeben. Nach 45 Minuten wird das Reaktionsgemisch vorsichtig mit Eis-Wasser versetzt. Die erhaltene Mischung wird auf 1N HCl/Eis gegossen und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2X) und Sole gewaschen, über Hyflo® klarfiltriert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält so die rohe Titelverbindung.

d) {1(S)-Hydroxymethyl-3(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-4-methyl-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 2.44 g 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-5-methyl-hexansäure ethyl ester in 35 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wird portionenweise mit 0.25 g Lithiumborohydrid versetzt. Nach 23 Stunden werden 35 ml Methanol zugetropft und die erhaltene Mischung bei 40°C eingedampft. Der Rückstand wird nochmals mit 35 ml Methanol versetzt und wiederum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit Eis/1N HCl versetzt und mit Dichlormethan (3X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

e) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-4(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-5-methyl-hexansäure ethyl ester

Eine Lösung von 1.94 g 2(S)-Amino-4(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-5-methyl-hexansäure ethyl ester in 16 ml Dichlormethan bei 0°C wird nacheinander mit 1.11 ml Ethyl-diisopropyl-amin und einer Lösung von 1.2 g Di-tert.-butyl dicarbonat in 4 ml Dichlormethan versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.



- 37 -

f) 2(S)-Amino-4(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-5-methyl-hexansäure ethyl ester

Eine Lösung von 1.57 g 3,6-Diethoxy-2(S)-{2(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butyl}-2,5-dihydro-pyrazin in 14 ml Acetonitril bei Raumtemperatur wird mit 14 ml 1N HCl versetzt. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch in ein gerührtes Gemisch von 15 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung und 15 g Eis gegossen und die Mischung mit Dichlormethan (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (3X) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

g) 3,6-Diethoxy-2(S)-{2(S)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butyl}-2,5-dihydro-pyrazin

3.03 ml n-Butyllithium (1.6M in Hexan) werden zur Suspension von 0.884 g 3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin in 12 ml Tetrahydrofuran bei -40°C zugetropft. Nach 20 Minuten wird eine Lösung von 1.265 g 7-(2(R)-Brommethyl-3-methyl-butyl)-1-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen in 5 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei -40°C weiter gerührt, dann während 1 Stunde auf -20°C erwärmt. Nach 18 Stunden wird das Reaktionsgemisch eingedampft – der Rückstand wird zwischen Essigester und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wird mit Essigester (2X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser (2X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

h) 7-(2(R)-Brommethyl-3-methyl-butyl)-1-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen

Eine Lösung von 0.30 g 2(R)-[8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butan-1-ol in 10 ml Dichlormethan bei 0°C wird mit 0.29 g Triphenylphosphin und 0.20 g N-Bromsuccinimid versetzt. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf ca. 3 ml Volumen eingedampft, mit Hexan verdünnt, klarfiltriert und dann vollständig eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

i) 2(R)-[8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butan-1-ol

3 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1M/THF) werden zur Lösung von 0.32 g 2(R)-[8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-buttersäure in 2 ml Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 0°C

abgekühlt, mit 5 ml Methanol vorsichtig versetzt und anschliessend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft – der Rückstand wird nochmals in Methanol gelöst und zur Trockene eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

j) 2(R)-[8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-buttersäure

1 22 ml Wasserstoffperoxid (30%-ig) tropfenweise und dann 0.17 g Lithiumhydroxid-monohydrat werden zur Lösung von 0.95 g 4(R)-Benzyl-3-{2(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butyryl}-oxazolidin-2-on in 12 ml Tetrahydrofuran und 4 ml Wasser bei 0°C. Nach 6 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und mit einer Lösung von 1.54 g Natriumsulfit in 9 ml Wasser versetzt (negatives Peroxid-Test). Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung auf pH 9.8 gestellt, klarfiltriert und das Tetrahydrofuran eingedampft. Der Rückstand wird mit Dichlormethan (3X) gewaschen – die vereinigten organischen Phasen werden Phosphatpuffer/Ammoniak konz. 25%-Lösung (pH 9.8) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 4N HCl auf pH 3.0 gestellt und mit Dichlormethan (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die rohe Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

k) 4(R)-Benzyl-3-{2(R)-[8-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-ylmethyl]-3-methyl-butyryl}-oxazolidin-2-on

Eine Lösung von 0.31 g 4(R)-Benzyl-3-(3-methyl-butyryl)-oxazolidin-2-on in 2 ml Tetrahydrofuran wird zur 1.2 ml Lithium bis(trimethylsilyl)amid-Lösung (1M/THF) bei -78°C zugetropft. Nach 30 Minuten wird eine Lösung von 0.30 g 7-Brommethyl-1-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen in 2 ml Tetrahydrofuran dazugetropft und das Reaktionsgemisch während 2 Stunden von -78°C auf 0°C auftauen lassen. Nach 3 Stunden bei 0°C wird das Reaktionsgemisch mit 5 ml 1M Ammoniumchlorid-Lösung gequencht, mit Wasser verdünnt und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

l) 7-Brommethyl-1-(2-methoxy-ethoxy)-naphthalen



- 39 -

0.198 ml Brom-trimethyl-silan werden zu einer Lösung von 0.23 g [8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-yl]-methanol in 5 ml Chloroform bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

m) [8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-yl]-methanol

1.64 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5M in Toluol) werden zu einer Lösung von 0.26 g 8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester in 20 ml Dichlormethan bei 0°C zugetropft. Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit 2 ml Essigester versetzt, 1 Stunde gerührt, dann mit 3 ml 1M Natriumkaliumtartrat-Lösung versetzt und anschliessend 1 Stunde weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft – der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 1M HCl und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

n) 8-(2-Methoxy-ethoxy)-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

Analog Methode F werden 2.02 g 8-Hydroxy-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester und 2.08 g 1-Brom-2-methoxy-ethan umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 2:

a) 3(S)-Amino-5(S)-[8(R oder S)-(2-methoxy-ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

b) 3(S)-Amino-5(S)-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester

c) 3(S)-Amino-5(S)-[4-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester

d) 5-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-3-(3-methoxy-propyl)-3H-benzooxazol-2-on-dihydrochlorid

ausgehend von 2-Oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-carbonsäure methyl ester

e) 3(S)-Amino-5(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-3-methyl-1H-indol-6-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 3-Methyl-1H-indol-6-carbonsäure methyl ester

f) 6-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on-dihydrochlorid

ausgehend von 3,3,6-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

g) 3(S)-Amino-5(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-6-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 3,3,6-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on

h) 3(S)-Amino-5(S)-[7-(3-methoxy-propyl)-benzofuran-2-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 7-Formyl-benzofuran-2-carbonsäure ethyl ester über 7-(3-Oxo-propenyl)-benzofuran-2-carbonsäure ethyl ester und 7-(3-Hydroxy-propyl)-benzofuran-2-carbonsäure ethyl ester

i) 3(S)-Amino-5(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indol-2-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 1H-Indol-2-carbonsäure methyl ester

j) 6-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-4-(3-methoxy-propyl)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-on-dihydrochlorid

ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester

k) 7-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-1-(3-methoxy-propyl)-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on-dihydrochlorid

ausgehend von 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure methyl ester

l) 3(S)-Amino-5(S)-[1-(3-methoxy-propyl)-1H-indazol-6-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 1H-Indazol-6-carbonsäure methyl ester

m) 3(S)-Amino-5(S)-[2-(3-methoxy-propoxy)-pyridin-4-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 2-Chlor-isonicotinsäure methyl ester

n) 3(S)-Amino-5(S)-[1-(4-methoxy-butyl)-1H-imidazol-2-ylmethyl]-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

ausgehend von 1H-Imidazol-2-carbonsäure methyl ester



Beispiel 3:

N-{2-[7-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.20 g [3(S)-[8-(2-Acetylamino-ethyl)-naphthalen-2-ylmethyl]-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) [3(S)-[8-(2-Acetylamino-ethyl)-naphthalen-2-ylmethyl]-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester

Eine Lösung von 0.68 g [3(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester in 7 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur wird mit 8.8 ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in Tetrahydrofuran) versetzt und während 3 Stunden am Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Essigester verdünnt und nacheinander mit Wasser (2X) und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

b) [3(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.60 g [3(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

c) [3(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1b werden 0.59 g [3(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-1(S)-formyl-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

d) [3(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-1(S)-formyl-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1c werden 0.59 g [3(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-1(S)-hydroxymethyl-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

e) [3(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-1(S)-hydroxymethyl-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1d werden 0.63 g 4(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-5-methyl-hexansäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

f) 4(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-5-methyl-hexansäure ethyl ester

Analog Beispiel 1e werden 0.53 g 4(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-2(S)-amino-5-methyl-hexansäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

g) 4(S)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-2(S)-amino-5-methyl-hexansäure ethyl ester

Analog Beispiel 1f werden 0.60 g N-(2-{7-[2(S)-(3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin-2(S)-ylmethyl)-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl}-ethyl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

h) N-(2-{7-[2(S)-(3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin-2(S)-ylmethyl)-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl}-ethyl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1g werden 0.26 g 3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin und 0.51 g N-(2-[7-(2(R)-Brommethyl-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

i) N-(2-[7-(2(R)-Brommethyl-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1h werden 0.44 g N-(2-[7-(2(R)-Hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

j) N-{2-[7-(2(R)-Hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-naphthalen-1-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1i werden 0.46 g 2(R)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-3-methyl-buttersäure umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

k) 2(R)-(8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-ylmethyl)-3-methyl-buttersäure

Analog Beispiel 1j werden 0.62 g N-(2-{7-[2(R)-(4(R)-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl}-ethyl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

l) N-(2-{7-[2(R)-(4(R)-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-3-methyl-butyl]-naphthalen-1-yl}-ethyl)-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1k werden 0.31 g 4(R)-Benzyl-3-(3-methyl-butyryl)-oxazolidin-2-on und 0.44 g N-[2-(7-Brommethyl-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

m) N-[2-(7-Brommethyl-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1l werden 0.37 g N-[2-(7-Hydroxymethyl-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

n) N-[2-(7-Hydroxymethyl-naphthalen-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1d werden 0.40 g 8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

o) 8-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 0.27 g 8-(2-Acetylamino-ethyl)-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester in 2 ml N,N-Dimethylformamid bei 0°C wird mit 0.042 Natriumhydrid-Dispersion (60%-ig) versetzt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch mit 0.20 ml (2-Chloromethoxy-ethyl)-

trimethyl-silan versetzt und während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis-Wasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

p) 8-(2-Acetylamino-ethyl)-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

Eine Suspension von 0.62 g Natriumacetat, 1.13 g 8-Cyanomethyl-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester und 6 ml Essigsäureanhydrid wird in Gegenwart von 0.13 g Raney-Nickel während 5 Stunden bei 50°C hydriert. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester gelöst und nacheinander mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

q) 8-Cyanomethyl-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester

Eine Lösung von 0.28 g 8-Brommethyl-naphthalen-2-carbonsäure methyl ester in 6 ml Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur wird mit 0.15 g Natriumcyanid versetzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Essigester (3X) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 3 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 4:

a) N-{2-[7-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure tert-butyl ester über 8-Cyanomethylen-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure tert-butyl ester, 8-Cyanomethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure tert-butyl ester und 8-(2-Amino-ethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-carbonsäure tert-butyl ester

b) N-{2-[2-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-benzofuran-7-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 7-Methyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester über 7-Brommethyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester und 7-Cyanomethyl-benzofuran-2-carbonsäure methyl ester

Beispiel 5:

N-{2-[6-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

Analog Methode B wird aus 0.20 g [3(S)-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure benzyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) [3(S)-[4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl]-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure benzyl ester

Analog Beispiel 3a werden 0.73 g [3(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

b) [3(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure benzyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.64 g [3(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl]-carbamidsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

c) [3(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-4-methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-pentyl]-carbamidsäure benzyl ester

Analog Beispiel 1b werden 0.63 g [3(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-1(S)-formyl-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure benzyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

d) [3(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-1(S)-formyl-4-methyl-pentyl]-carbaminsäure benzyl ester
1.6 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1.5M in Toluol) werden zu einer Lösung von 0.67 g 4(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2(S)-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-hexansäure ethyl ester in 5 ml Toluol bei -78°C zugetropft. Nach 45 Minuten werden 0.17 ml Methanol zugetropft, das Reaktionsgemisch auf 1N HCl/Eis gegossen, mit Essigester verdünnt und 10 Minuten weitergerührt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigester (2X) nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 9:1 Wasser-Sole (2X) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

e) 4(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2(S)-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-hexansäure ethyl ester

Eine Mischung von 0.54 g 4(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2(S)-amino-5-methyl-hexansäure ethyl ester in 5 ml Essigester und 5 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung bei 0°C wird mit 0.16 ml Chlorameisensäure benzyl ester versetzt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit Essigester (2X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

f) 4(S)-(4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ylmethyl)-2(S)-amino-5-methyl-hexansäure ethyl ester

Analog Beispiel 1f werden 0.60 g N-(2-{6-[2(S)-(3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin-2(S)-ylmethyl)-3-methyl-butyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-ethyl)-N-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

g) N-(2-{6-[2(S)-(3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin-2(S)-ylmethyl)-3-methyl-butyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl}-ethyl)-N-(2-trimethylsilylanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1g werden 0.255 g 3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin und 0.51 g N-{2-[6-(2(R)-Brommethyl-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

h) N-{2-[6-(2(R)-Brommethyl-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1h werden 0.45 g N-{2-[6-(2(R)-Hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

i) N-{2-[6-(2(R)-Hydroxymethyl-3-methyl-butyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1d werden 0.62 g N-(2-{6-[2(R)-(4(R)-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-3-methyl-butyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

j) N-(2-{6-[2(R)-(4(R)-Benzyl-2-oxo-oxazolidin-3-carbonyl)-3-methyl-butyl]-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1k werden 0.31 g 4(R)-Benzyl-3-(3-methyl-butyryl)-oxazolidin-2-on und 0.44 g N-[2-(6-Brommethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

k) N-[2-(6-Brommethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1l werden 0.38 g N-[2-(6-Hydroxymethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

l) N-[2-(6-Hydroxymethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

Analog Beispiel 1d werden 0.42 g 4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

m) 4-(2-[Acetyl-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester

Analog Beispiel 3o werden 0.29 g 4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

n) 4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester

Eine Lösung von 0.082 ml Acetylchlorid in 3 ml Dichlormethan wird zu einer Lösung von 0.25 g 4-(2-Amino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester und 0.15 ml Triethylamin in 27 ml Dichlormethan bei 0°C zugegeben. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch auf Eis-Wasser gegossen und mit tert.-Butyl methylether (2X) extrahiert – die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und Sole gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

o) 4-(2-Amino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester

Eine Lösung von 0.52 g 4-Cyanomethyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure ethyl ester in 20 ml Tetrahydrofuran bei 0°C wird mit 10 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex (1M/THF) tropfenweise versetzt und während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird vorsichtig mit 20 ml Methanol gequench und anschliessend eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO₂ 60F) die Titelverbindung aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

Nach dem im Beispiel 5 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 6:

a) N-{2-[6-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-2,3-dihydro-benzo[1,4]thiazin-4-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester über 3-Oxo-4-(2-triisopropylsilyloxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester, 4-(2-Triisopropylsilyloxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester, 4-(2-Hydroxy-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester, 4-[2-(Toluol-4-sulfonyloxy)-ethyl]-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure



methyl ester, 4-(2-Azido-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester, 4-(2-Amino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester und 4-(2-Acetylamino-ethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazin-6-carbonsäure methyl ester

b) N-{2-[5-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-2-oxo-benzooxazol-3-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 2-Oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-carbonsäure methyl ester über 3-(2-Acetylamino-ethyl)-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-carbonsäure methyl ester

c) N-{2-[6-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-3-methyl-indol-1-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 3-Methyl-1H-indol-6-carbonsäure methyl ester über 1-(2-Acetylamino-ethyl)-3-methyl-1H-indol-6-carbonsäure methyl ester

d) N-{2-[6-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 3,3,6-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on über N-[2-(3,3,6-Trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-acetamid, N-[2-(3,3,6-Trimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid und N-[2-(6-Brommethyl-3,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

e) N-{2-[6-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 3,3,6-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on über 3,3,6-Trimethyl-2,3-dihydro-1H-indol, N-[2-(3,3,6-Trimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-acetamid, N-[2-(3,3,6-Trimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid und N-[2-(6-Brommethyl-3,3-dimethyl-2,3-dihydro-indol-1-yl)-ethyl]-N-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-acetamid

f) N-{2-[2-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-indol-1-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 1H-Indol-2-carbonsäure methyl ester über 1-(2-Acetylamino-ethyl)-1H-indol-2-carbonsäure methyl ester und 1-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-1H-indol-2-carbonsäure methyl ester

g) N-{2-[6-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-3-oxo-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester über 4-(2-Acetylamino-ethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester und 4-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-carbonsäure methyl ester

h) N-{2-[7-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinolin-1-yl]-ethyl}-acetamid-dihydrochlorid

ausgehend von 2-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure methyl ester über 1-(2-Acetylamino-ethyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure methyl ester und 1-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-7-carbonsäure methyl ester

i) N-{2-[6-(4-Amino-5-hydroxy-2-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-indazol-1-yl]-ethyl}-acetamid

ausgehend von 1H-Indazol-6-carbonsäure methyl ester über 1-(2-Acetylamino-ethyl)-1H-indazol-6-carbonsäure methyl ester und 1-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethyl}-1H-indazol-6-carbonsäure methyl ester

j) N-{2-[4-(4-Amino-5-hydroxy-2-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-pyridin-2-yloxy]-ethyl}-acetamid

ausgehend von 2-Chlor-isonicotinsäure methyl ester über 2-{2-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-ethoxy}-isonicotinsäure methyl ester

k) N-{3-[2-(4-Amino-5-hydroxy-2-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-imidazol-1-yl]-propyl}-acetamid

ausgehend von 1H-Imidazol-2-carbonsäure methyl ester über 1-(3-Acetylamino-propyl)-1H-imidazol-2-carbonsäure methyl ester und 1-{3-[Acetyl-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-amino]-propyl}-1H-imidazol-2-carbonsäure methyl ester

Beispiel 7:

3(S)-Amino-5(S)-(3H-benzoimidazol-4-ylmethyl)-6-methyl-1-piperidin-1-yl-heptan-2(S)-ol-dihydrochlorid

Analog Methode A wird aus 0.20 g [3(S)-(3H-Benzimidazol-4-ylmethyl)-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester die Titelverbindung hergestellt.

Die Ausgangsmaterialien werden wie folgt hergestellt:

a) [3(S)-(3H-Benzimidazol-4-ylmethyl)-1(S)-(1(S)-hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-pentyl]-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 3a werden 0.59 g {1(S)-(1(S)-Hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-3(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.



- b) {1(S)-(1(S)-Hydroxy-2-piperidin-1-yl-ethyl)-4-methyl-3(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1a werden 0.50 g {4-Methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-3(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

- c) {4-Methyl-1(S)-(R)-oxiranyl-3(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 1b werden 0.49 g {1(S)-Formyl-4-methyl-3(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

- d) {1(S)-Formyl-4-methyl-3(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-pentyl}-carbamidsäure tert-butyl ester

Analog Beispiel 5d werden 0.53 g 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-5-methyl-4(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-hexansäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

- e) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-5-methyl-4(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-hexansäure ethyl ester

Analog Beispiel 1e werden 0.43 g 2(S)-Amino-5-methyl-4(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-hexansäure ethyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

- f) 2(S)-Amino-5-methyl-4(S)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-hexansäure ethyl ester

Analog Beispiel 1f werden 0.50 g 4-[2(S)-(3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin-2(S)-ylmethyl)-3-methyl-butyl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des R_f-Wertes identifiziert.

- g) 4-[2(S)-(3,6-Diethoxy-2,5-dihydro-pyrazin-2(S)-ylmethyl)-3-methyl-butyl]-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol

Analog Beispiel 1g werden 0.411 g 4-(2(R)-Brommethyl-3-methyl-butyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

h) 4-(2(R)-Brommethyl-3-methyl-butyl)-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol

Analog Beispiel 1h werden 0.35 g 3-Methyl-2(R)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butan-1-ol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

i) 3-Methyl-2(R)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butan-1-ol

Analog Beispiel 1d werden 0.52 g 4(R)-Benzyl-3-{3-methyl-2(R)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butyryl}-oxazolidin-2-on umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

j) 4(R)-Benzyl-3-{3-methyl-2(R)-[1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-ylmethyl]-butyryl}-oxazolidin-2-on

Analog Beispiel 1k werden 0.31 g 4(R)-Benzyl-3-(3-methyl-butyryl)-oxazolidin-2-on und 0.34 g 4-Brommethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

k) 4-Brommethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol

Analog Beispiel 1l werden 0.28 g [1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-yl]-methanol umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

l) [1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-yl]-methanol

Analog Beispiel 1d werden 0.31 g 1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.

m) 1-(2-Trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1H-benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester

Analog Beispiel 3o werden 0.18 g 1H-Benzoimidazol-4-carbonsäure methyl ester umgesetzt. Die Titelverbindung wird aufgrund des Rf-Wertes identifiziert.



- 53 -

Nach dem im Beispiel 7 beschriebenen Verfahren werden in analoger Weise die nachfolgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel 8:

a) 7-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-3,3-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on-dihydrochlorid

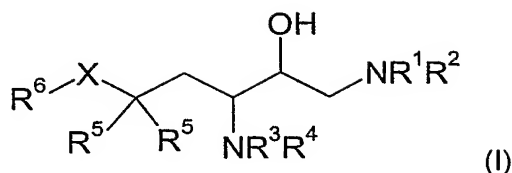
ausgehend von 3,3,7-Trimethyl-1,3-dihydro-indol-2-on über 3,3,7-Trimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-on und 7-Brommethyl-3,3-dimethyl-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,3-dihydro-indol-2-on

b) 8-(4(S)-Amino-5(S)-hydroxy-2(S)-isopropyl-6-piperidin-1-yl-hexyl)-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on-dihydrochlorid

ausgehend von 2-Amino-benzoesäure methyl ester über 2-(3-Methyl-but-2-enoylamino)-benzoesäure methyl ester, 4,4-Dimethyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-carbonsäure methyl ester und 4,4-Dimethyl-2-oxo-1-(2-trimethylsilanyl-ethoxymethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinolin-8-carbonsäure methyl ester

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



worin

X Methylen oder Hydroxymethylen ist;

R¹ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet;

R² a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

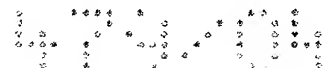
R³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl bedeutet;

R⁴ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl bedeutet;

R⁵, unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₈-Cycloalkylidenrest darstellen;

(A) R⁶ ein Heterocyclylrest oder ein polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest ist, welcher durch ein bis vier Reste ausgewählt aus C₁-C₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, C₃₋₈-Cycloalkoxy, C₃₋₈-Cycloalkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di- C₁-C₆-Alkylamino, Amino-C₁₋₆-alkyl, Amino-C₂₋₇-alkoxy, Polyhalogen-C₁₋₆-alkyl, Polyhalogen-C₂₋₇-alkoxy, Nitro, Amino, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkanoyloxy, Hydroxy, Halogen, Cyano, Carbamoyl, Carboxy und C₁-C₆-Alkylendioxy, gegebenenfalls durch Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy, C₁-C₆-Alkylamino, Di- C₁-C₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenyl-C₁-C₆-alkyl oder Phenyl-C₁-C₆-alkoxy, Pyridylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₂₋₇-Alkenyloxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, , Methylenedioxybenzyloxy, Dioxolanyl-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxy, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy, Carbamoyloxy-C₂₋₇-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C₂₋₇-alkoxy, Benzoyloxy-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₃₋₈-Cycloalkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₈-Cycloalkylcarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₂₋₆-alkoxy, Cyano-C₁₋₆-alkyl, Cyano-C₁₋₆-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkyl,

Carboxy-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, Acyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Acyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, (N-C₁₋₆-alkyl)-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkyl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-carbamoyl, Di-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl, C₁₋₆-Alkyl-amidinyl, Acetamidinyl-C₁₋₆-alkyl, O-Methyloximyl-C₁₋₆-alkyl, O,N-Dimethylhydroxylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkanoyl, Aryl-C₁₋₆-alkanoyl oder Heterocyclyl-C₁₋₆-Alkanoyl, sowie gegebenenfalls durch Halogen, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Alkoxy oder Dihydroxy-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl substituiertes Pyridyl, Pyridyloxy, Pyridylthio, Pyridylamino, Pyridyl-C₁₋₆-alkyl, Pyridyl-C₁₋₆-alkoxy, Pyrimidinyl, Pyrimidinylloxy, Pyrimidinylthio, Pyrimidinylamino, Pyrimidinyl-C₁₋₆-alkyl, Pyrimidinyl-C₁₋₆-alkoxy, Thienyl, Thienyl-C₁₋₆-alkyl, Thienyl-C₁₋₆-alkoxy, Furyl, Furyl-C₁₋₆-alkyl oder Furyl-C₁₋₆-alkoxy, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl, Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy oder N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-pyrrolidinyl, 4-

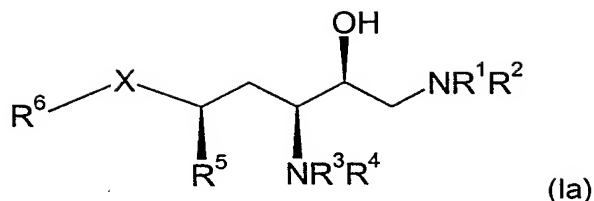


Hydroxypiperidiny, 4-Oxopiperidiny, 3,5-Dimethylmorpholiny, 4,4-Dioxothiomorpholiny, 4-Oxothiomorpholiny, 2,6-Dimethylmorpholiny, 2-Oxo-imidazolidiny, 2-Oxo-oxazolidiny, 2-Oxo-pyrrolidiny, 2-Oxo-[1,3]oxaziny, 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidiny und dem Rest $-O-CH_2CH(OH)CH_2NR_x$, wobei NR_x einen mono- oder di- C_{1-6} -Alkyl-amino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N-Methylpiperazinorest darstellt, substituiert ist; oder

(B) R^6 ein polycyclischer, ungesättigter Kohlenwasserstoffrest, Phenyl substituiert mit C_1-C_6 -Alkylendioxy, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Indolyl, Chinoliny, Pyraziny, Triazolyl, Imidazolyl, Benzthiazolyl, Pyranyl, Tetrahydropyranyl, Azetidiny, Morpholiny, Chinazoliny, Chinoxaliny, Isochinolyl, Benzo[b]thienyl, Isobenzofuranyl, Benzimidazolyl, 2-Oxo-benzimidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Triazinyl, Dihydrobenzofuranyl, 2-Oxo-dihydro-benzo-[d][1,3]oxaziny, 4-Oxo-dihydro-imidazolyl, 5-Oxo-4H-[1,2,4]triaziny, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]thiaziny, Tetrahydro-quinoxaliny, 1,1,3-Trioxo-dihydro-2H-1 λ^6 -benzo[1,4]thiaziny, 1-Oxo-pyridyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxaziny, 2-Oxo-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepiny, 2-Oxo-dihydro-benzo[e][1,4]diazepiny, 1H-Pyrroliziny, Phthalaziny, 1-Oxo-3H-isobenzofuranyl, 4-Oxo-3H-thieno[2,3-d]pyrimidiny, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxaziny, [1,5]Naphthyridyl, Dihydro-2H-benzo[1,4]thiaziny, 1,1-Dioxo-dihydro-2H-benzo[1,4]thiaziny, 2-Oxo-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxaziny, Dihydro-1H-pyrido[2,3-b][1,4]oxaziny, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridyl, Benzo[1,3]dioxolyl, Benzooxazolyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Dioxolanyl, Dioxanyl, Dithiolanyl, Dithianyl, Pyrrolidiny, Piperidiny, Piperaziny, 4-Methylpiperaziny, Morpholiny, Thiomorpholiny, 2-Hydroxymethylpyrrolidiny, 3-Hydroxypyrrolidiny, 3,4-Dihydroxypyrrolidiny, 4-Hydroxypiperidiny, 4-Oxopiperidiny, 3,5-Dimethylmorpholiny, 4,4-Dioxothiomorpholiny, 4-Oxothiomorpholiny, 2,6-Dimethylmorpholiny, Tetrahydropyranyl, 2-Oxo-imidazolidiny, 2-Oxo-oxazolidiny, 2-Oxo-piperidiny, 2-Oxo-pyrrolidiny, 2-Oxo-[1,3]oxaziny, 2-Oxo-azepanyl, oder 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidiny ist;

und ihr Salz, vorzugsweise ihr pharmazeutisch verwendbares Salz.

2. Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel (Ia)



entspricht, wobei die Substituenten jeweils die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

3. Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin,

X Methylen ist;

R^1 C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder C_1 - C_8 -Alkanoyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; und

R^2 a) C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl- C_0 - C_4 -alkyl oder Heteroaryl- C_0 - C_4 -alkyl, welche Reste durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R^1 und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine $-SO-$ oder $-SO_2-$ Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine $-SO-$ oder $-SO_2-$ Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl, C_1 - C_8 -Alkanoyl, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C_1 - C_8 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C_1 - C_8 -Alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxy- C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -Alkoxycarbonylamino, C_1 - C_8 -Alkylcarbonylamino, C_1 - C_8 -Alkylamino, N,N-Di- C_1 - C_8 -alkylamino, Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl, Aryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl, Aryl- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy, Aryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy, Heteroaryl- C_0 - C_4 -Alkyl, Heteroaryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl, Heteroaryl- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy oder Heteroaryloxy- C_0 - C_4 -Alkyl- C_1 - C_8 -Alkoxy substituiert sein können;

oder

R^1 Wasserstoff bedeutet; und

R² a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl oder Heteroaryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können.

4. Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin,

X Methylen ist;

R² gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N-, O- oder S-Atom oder eine -SO- oder -SO₂- Gruppe enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, C₁-C₈-Alkoxycarbonyl, Aryl oder Heteroaryl-Reste substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Halogen, Hydroxy, Oxo, Trifluormethyl, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkoxycarbonylamino, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino, C₁-C₈-Alkylamino, N,N-Di-C₁-C₈-alkylamino, Aryl-C₀-C₄-Alkyl, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Aryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können.

C₄-Alkyl, Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl, Heteroaryl-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy oder Heteroaryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können.

5. Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin

X Methylen ist;

R¹ a) Wasserstoff bedeutet; oder

b) C₁-C₈-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl bedeutet;

R² a) C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₁-C₈-Alkanoyl, Aryl-C₀-C₄-alkyl, welche Reste durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl oder Aryl substituiert sein können, bedeutet; oder

b) gemeinsam mit R¹ und dem N-Atom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, 4-8-gliedrigen, heterocyclischen Ring bedeutet, der ein zusätzliches N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das zusätzliche N-Atom gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann, wobei dieser heterocyclische Ring Teil eines bicyclischen oder tricyclischen Ringsystems mit insgesamt bis zu 16 Gliedern sein kann und der zweite Ring auch ein N- oder O-Atom enthalten kann, wobei das N-Atom des zweiten Ringes gegebenenfalls durch C₁-C₈-Alkyl oder C₁-C₈-Alkanoyl substituiert sein kann und alle genannten Ringsysteme durch 1-4 C₁-C₈-Alkyl, Hydroxy, Oxo, C₁-C₈-Alkoxy, C₁-C₈-Alkoxy-C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-Alkylcarbonylamino oder Aryloxy-C₀-C₄-Alkyl-C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können;

R³ Wasserstoff bedeutet;

R⁴ Wasserstoff bedeutet;

R⁵, unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl darstellen;

R⁶ wie in den Anspruch 1 definiert ist;

und ihr pharmazeutisch verwendbares Salz.

6. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei der Rest R⁶ ausgewählt ist aus

der Gruppe bestehend aus Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Indolyl, Chinolinyll, Benzimidazolyl, Di-C₁₋₆-alkoxypyrimidinyl, 2- und 5-Benzo[b]thienyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalinyll, 6- und 7-Chinazolinyll, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl und Benzofuranyl sowie durch ein bis vier Reste ausgewählt aus Hydroxy, Halogen, Carbamoyl, Carboxy, C₁₋₆-Alkoxy, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, Di-C₁₋₆-Alkylamino, 2,3-Dihydroxypropoxy, 2,3-Dihydroxypropoxy-C₁₋₆-alkoxy, 2,3-Dimethoxypropoxy, Methoxybenzyloxy, Hydroxybenzyloxy, Phenethyloxy, Methylendioxybenzyloxy, Dioxolanyl-

C₁₋₆-alkoxy, Cyclopropyl-C₁₋₆-alkoxy, Pyridyl-carbamoyloxy-C₁₋₆-alkoxy, 3-Morpholino-2-hydroxypropoxy, Benzyloxy-C₁₋₆-alkoxy, Picolyloxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkoxy, C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₃₋₆-Cycloalkylcarbonylamino-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Hydroxy-C₂₋₇-alkoxy-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylcarbonyloxy-C₁₋₆-alkoxy, Cyano-C₁₋₆-alkyl, Cyano-C₁₋₆-alkoxy, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkyl, 2-Oxo-oxazolidinyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-C₂₋₇-alkoxy, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkylamino-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₁₋₆-alkyl, Di-C₁₋₆-alkylamino-C₂₋₇-alkoxy, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkyl, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy, Carboxy-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, Acyl-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-carbonylamino, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-Hydroxy)-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, 6-Alkoxy-aminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkyl, (N-C₁₋₆-alkoxy)-C₁₋₆-alkylaminocarbonyl-C₁₋₆-alkoxy, (N-Acyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkylamino, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, (N-C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₆-alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonyl, C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, (N-C₁₋₆-alkyl)-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-carbonylamino, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-imidazol-2-yl, 1-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-5-yl, 5-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-tetrazol-1-yl, 2-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-4-oxo-imidazol-1-yl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkyl, Carbamoyl-C₁₋₆-alkoxy, C₁₋₆-Alkyl-carbamoyl, Di-C₁₋₆-alkyl-carbamoyl, C₁₋₆-Alkyl-sulfonyl, Piperidinoalkyl, Piperidinoalkoxy, Piperidinoalkoxyalkyl, Morpholinoalkyl, Morpholinoalkoxy, Morpholinoalkoxyalkyl, Piperazinoalkyl, Piperazinoalkoxy, Piperazinoalkoxyalkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-1-yl-alkoxy, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkyl, [1,2,4]-Triazol-4-yl-alkoxy, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkyl, [1,2,4]-Oxadiazol-5-yl-alkoxy, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkyl, 3-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkyl, 5-Methyl-[1,2,4]-oxadiazol-3-yl-alkoxy, Tetrazol-1-yl-alkyl, Tetrazol-1-yl-alkoxy, Tetrazol-2-yl-alkyl, Tetrazol-2-yl-alkoxy, Tetrazol-5-yl-alkyl,

Tetrazol-5-yl-alkoxy, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkyl, 5-Methyl-tetrazol-1-yl-alkoxy, Thiazol-4-yl-alkyl, Thiazol-4-yl-alkoxy, Oxazol-4-yl-alkyl, Oxazol-4-yl-alkoxy, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl-alkoxy, Imidazolyl-alkyl, Imidazolyl-alkoxy, 2-Methyl-imidazolyl-alkyl, 2-Methyl-imidazolyl-alkoxy, N-Methylpiperazinoalkyl, N-Methylpiperazinoalkoxy, N-Methylpiperazinoalkoxyalkyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolyl, 4-Methylpiperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, 2-Hydroxymethylpyrrolidinyl, 3-Hydroxypyrrolidinyl, 3,4-Dihydroxypyrrolidinyl, 3-Acetamidomethylpyrrolidinyl, 3-C₁₋₆-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl-pyrrolidinyl, 4-Hydroxypiperidinyl, 4-Oxopiperidinyl, 3,5-Dimethylmorpholinyl, 4,4-Dioxothiomorpholinyl, 4-Oxothiomorpholinyl, 2,6-Dimethylmorpholinyl, 2-Oxo-imidazolidinyl, 2-Oxo-oxazolidinyl, 2-Oxo-pyrrolidinyl, 2-Oxo-[1,3]oxazinyl und 2-Oxo-tetrahydro-pyrimidinyl substituiertes 6- und 7-Chinolyl, 6- und 7-Isochinolyl, 6- und 7-Tetrahydrochinolyl, Oxo-Tetrahydrochinolyl, 6- und 7-Tetrahydroisochinolyl, 6-Chinoxalinyll, 6- und 7-Chinazolinyll, Indolyl, Dihydro-3H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, 3-Oxo-4H-benzo[1,4]oxazinyl, 2-Oxo-benzooxazolyl, 2-Oxo-2,3-Dihydrobenzooxazolyl, 2-Oxo-1,3-dihydroindolyl, 2,3-Dihydroindolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, 2,3-Dihydrobenzothiazinyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyridinyl, Naphthyl und Cyclohexenophenyl.

7. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

8. Pharmazeutisches Präparat enthaltend als pharmazeutischen Wirkstoff eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 in freier Form oder als pharmazeutisch verwendbares Salz.

9. Verwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen.

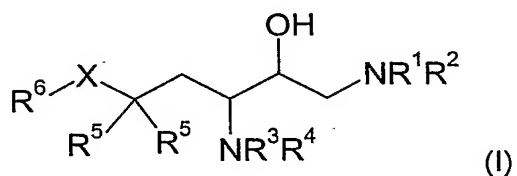
10. Verwendung gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Herstellung zusätzlich mit einem oder mehreren cardiovasculär wirksamen Mitteln, z.B. α - und β -Blockern wie Phentolamin, Phenoxybenzamin, Prazosin, Terazosin, Tolazine, Atenolol, Metoprolol, Nadolol, Propranolol, Timolol, Carteolol etc.; Vasodilatoren wie Hydralazin, Minoxidil, Diazoxid, Nitroprussid, Flosequinan etc.; Calcium-Antagonisten wie Amrinon, Bencyclan, Diltiazem, Fendilin, Flunarizin, Nicardipin, Nimodipin, Perhexilen, Verapamil, Gallopamil, Nifedipin etc.; ACE-Hemmern wie Cilazapril, Captopril, Enalapril, Lisinopril etc.;

Kalium-Aktivatoren wie Pinacidil; anti-Serotoninergica wie Ketanserin; Thromboxan-Synthetasehemmern; Neutrale Endopeptidase-Hemmern (NEP-Hemmern); Angiotensin II Antagonisten; sowie Diuretica wie Hydrochlorothiazid, Chlorothiazid, Acetazolamid, Amilorid, Bumetanid, Benzthiazid, Ethacrynsäure, Furosemid, Indacrinon, Metolazon, Spironolacton, Triamteren, Chlorthalidon etc.; Sympatholytica wie Methyldopa, Clonidin, Guanabenz, Reserpin; und anderen Mitteln, die für die Behandlung von Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder mit Diabetes oder Nierenerkrankungen wie akutem oder chronischem Nierenversagen verbundenen Gefässerkrankungen bei Mensch und Tier geeignet sind, erfolgt.

11. Verfahren zur Behandlung bzw. Verhütung von Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, sowie Glaukom, Herzinfarkt, Niereninsuffizienz und Restenosen, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers mit einer wirksamen Menge einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6 erfolgt.

Zusammenfassung

Die Anmeldung betrifft neue Aminoalkohole der allgemeinen Formel



worin X, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die in der Beschreibung näher erläuterten Bedeutungen haben, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung dieser Verbindungen als Heilmittel, insbesondere als Reninhemmer.